

心肺复苏基础研究热点与展望^{*}

曹钰^{1,2} 王智渊^{1,2} 姚鹏^{1,2} 唐颂龄^{1,2} 马雯^{1,2} 周法庭^{1,2}

(1. 四川大学华西临床医学院·华西医院急诊科/急诊医学研究室, 四川 成都 610041; 2. 四川大学灾难医学中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 心肺复苏基础研究是现代心肺复苏学的重要组成部分, 对于解析心肺复苏相关机制, 改进现有心肺复苏策略和发现新的治疗靶点至关重要。本文对复苏时治疗措施(胸外心脏按压、药物治疗)和复苏后治疗措施(目标温度管理和药物治疗)、复苏后脑损伤机制及预后评估等当前心肺复苏基础研究热点做一述评, 以期为中心肺复苏基础和临床研究提供参考。

【关键词】 心肺复苏; 基础研究; 热点; 展望

【中图分类号】 R541.7⁺8 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.002

Basic research hotspot and prospect of cardiopulmonary resuscitation

CAO Yu^{1,2}, WANG Zhiyuan^{1,2}, YAO Peng^{1,2}, TANG Songling^{1,2}, MA Wen^{1,2}, ZHOU Fating^{1,2}

(1. Department of Emergency Medicine, Laboratory of Emergency Medicine, West China Hospital,

West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Disaster Medical Center, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Basic research on cardiopulmonary resuscitation (CPR) is an important part of modern CPR, which is of great importance for the analysis of relevant mechanisms, improvement of existing CPR strategies and discovery of new therapeutic targets. This paper mainly reviews the current hot topics in basic research of CPR, such as treatment measures during resuscitation (external cardiac compression, drug therapy), post-resuscitation treatment measures (target temperature management and drug therapy), post-resuscitation brain injury mechanism and prognosis assessment, in order to provide reference for basic and clinical research of cardiopulmonary resuscitation.

【Key words】 Cardiopulmonary resuscitation; Basic research; Hot spot; Prospect

基金项目: 国家自然科学基金(82072135;82272241); 四川省科技厅项目(2021YFS0023;2020YJ0033); 成都市科技局项目(2021-YF05-01576-SN)

执行编委简介: 曹钰, 四川大学华西医院急诊科主任, 主任医师、博士研究生导师。现任中华医学会急诊医学分会副主任委员、人文学组组长, 中国医师协会急诊医师分会副会长, 四川省急诊医学学科带头人, 四川省卫生计生领军人才, 四川省医学会急诊医学专业委员会主任委员, 四川省医师协会急诊医师分会候任主任委员, 第 11 批四川省学术和技术带头人。长期从事急诊医学和灾难医学的医疗、教学、科研、管理工作, 主要研究方向为急危重症、急性中毒、灾难医学等。先后主持国家级、省部级课题 20 余项, 其中国家自然科学基金面上项目 3 项、青年基金 1 项。参编/译国家级规划教材与专著 38 部。申请国家专利 10 项, 已授权 3 项。以第一作者或通讯作者发表学术论文 210 余篇, 其中 SCI 论文共 55 篇, 12 篇论文在美国心脏协会年会、欧洲急诊医学会年会、欧洲复苏年会等国际会议中作口头汇报和壁报交流。先后获“全国医德楷模”、首届“四川省新时代健康卫士”等荣誉称号和四川省医学科技一等奖、四川省教学成果一等奖、成都市科学技术进步二等奖等奖项。E-mail: yuyuer@126.com

引用本文: 曹钰, 王智渊, 姚鹏, 等. 心肺复苏基础研究热点与展望[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 6-13. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.002

心脏骤停(Cardiac arrest, CA)是全球重大公共卫生问题, 并随着新冠大流行愈发突出^[1-2]。作为救治 CA 患者的关键技术, 心肺复苏在既往的 60 余年间已得到极大发展, 但是总体救治效率仍不理想。美国院外心脏骤停(Out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)和院内心脏骤停(In-hospital cardiac arrest, IHCA)患者的出院存活率仅分别为 10%~12% 和 25%; 而我国 OHCA 和 IHCA 患者出院存活率分别低于 1% 和 10%, 良好神经功能预后比则更低^[3-4]。因此, 如何提升复苏质量以及改善复苏后神经功能预后一直是心肺复苏研究的重点。影响其发展的一个核心问题就是心肺复苏相关机制复杂, 导致临床救治措施效力不清晰。开展深入的基础研究有利于剖析心肺复苏时的生理学特点和复苏后脏器病理损伤及分子机制, 为开展新的临床心肺复苏救治策略拓展思路。本课题组通过检索 Pubmed 数据库近三年发表的心肺复苏基

基础研究相关的文章发现,高质量胸外心脏按压、复苏时和复苏后药物治疗、目标温度管理和复苏后脑损伤机制等方面是当前心肺复苏基础研究的热点。本文针对上述研究热点进行述评,以期为中心肺复苏基础和临床研究提供参考。

1 复苏时的救治措施

1.1 胸外心脏按压

1.1.1 基于生理参数的反馈 按压生理参数的变化是按压质量最直接的体现,故以生理参数指导心肺复苏的策略更具优势。Naim 等^[5]率先证实,与固定深度的按压策略相比,以收缩压 100 mm Hg 和冠脉灌注压(Coronary perfusion pressure, CPP)大于 20mmHg 为目标,调整按压深度可显著提高 CA 猪的短期存活率。同样, Lautz 等^[6]亦证实,与固定深度的按压策略相比,以 90mmHg 的收缩压为目标,调整按压深度的按压策略可显著提高 CA 猪的 24 小时存活率和神经功能预后。近期, Lampe 等^[7]基于 CA 猪模型心肺复苏周期、按压指数、按压频率和颈动脉血流等参数构建随机森林算法,并证明颈动脉血流结合复苏持续时间和压缩率等信息可准确预测下一次按压时的颈动脉血流,从而有利于动态调整按压策略。此外, Sebastian 等^[8]通过猪心肺复苏实验证实,基于生理参数的机器学习闭环控制算法调整按压深度可显著提高复苏时猪 CPP 和颈动脉血流。可见基于关键生理参数的自反馈决策和调控有望提升临床患者胸外心脏按压质量。

1.1.2 按压与除颤对气溶胶产生的影响 新型冠状病毒肺炎的大流行给心肺复苏带来新的挑战。气管插管、支气管镜检查等气道管理产生的气溶胶可给医务人员带来巨大风险,明确心肺复苏是否会产生气溶胶对于降低 SARS-CoV-2 等呼吸道病原体的传播风险具有重要作用。Couper 等^[9]和 Perkins 等^[10]通过系统回顾临床研究和模拟人研究发现,除颤和胸外按压与气溶胶的产生关系尚不清楚。而近期, Hsu 等^[11]比较未行气管插管的 CA 猪模型室颤期、胸外按压期和除颤期产生的气溶胶直径和数量,结果显示,单纯胸外按压不会产生明显的气溶胶,但在除颤后立即进行胸外按压,气溶胶生成显著增加。可见,尚需进一步开展临床前研究,以明确除颤对于气溶胶产生的影响。

1.2 药物治疗

1.2.1 肾上腺素 肾上腺素的管理是高级生命支持的重要组成部分,但是其使用一直存在争议。Putzer 等^[12]在 CPR 猪模型中比较不同剂量肾上腺素对血流动力学、脑氧合和脑代谢参数的影响。结果显示:两

种剂量的肾上腺素均可引起 CPP 短暂升高,但脑组织氧饱和度及能量代谢并未改善。另有研究^[13]显示,在持续低流量体外生命支持期间给予肾上腺素可增加脑灌注压、局部脑血流量、脑氧合并改善脑代谢。而在仔猪心肺复苏过程中,研究者亦观察到肾上腺素使用的早期可伴随脑血流和氧合水平的提高,但在第三次给药后效果显著减弱^[14]。可见,肾上腺素对脑血流和代谢的调节机制尚不清楚。既往研究显示,肾上腺素的 β -肾上腺素能受体(AR)作用可增加复苏后心肌功能障碍的严重程度,并可能导致难治性心室颤动和不良神经功能预后。而艾司洛尔作为短效 β_1 选择性肾上腺素能阻断剂,可能抵消不利的 β -AR 效应^[15]。基于此, Lu 等^[16]通过构建 CA 大鼠模型发现,肾上腺素联合艾司洛尔可改善血流动力学和氧代谢,减轻心肌细胞凋亡和线粒体自噬。此外, Ruggeri 等^[17]发现肾上腺素联合艾司洛尔可减少复苏后脑皮质神经元变形/坏死、小胶质细胞活化,降低血清 NSE 水平,从而起到神经保护的作用。可见,肾上腺素联合艾司洛尔可能减轻复苏后患者心脑损伤,但仍需要增加临床前研究进行验证。

1.2.2 聚乙二醇-20k 聚乙二醇-20k(PEG-20k)是一种混合细胞不透水剂,可通过微循环中的非能量依赖性水转移减少缺血损伤并在低流量状态期间改善微循环流量。Yang 等^[18]和 Liang 等^[19]均通过心肺复苏大鼠模型实验证明,与肾上腺素相比,使用 PEG-20k 可显著改善大鼠复苏后舌下微循环、心脑功能以及生存情况,这可能与上调 SIRT1/PGC1- α 的表达和抑制 NLRP3 炎性体相关。而 Guo 等^[20]研究发现,在大鼠 CPR 过程中给予 PEG-20k 可改善大脑微循环,减轻脑水肿。此外, Ge 等^[21]研究证明,心肺复苏时主动脉灌注 PEG-20k 可使 CA 大鼠冠状动脉灌注压提高至与肾上腺素相同的程度,从而改善复苏后的心脑功能,延长存活时间。可见,复苏过程中使用聚乙二醇-20k 可能是一种潜在的复苏后心脑损伤治疗策略,但仍需大动物实验进一步研究。

1.2.3 新型细胞渗透肽 Li 等^[22]研究显示,在 CPR 期间给予靶向 Akt1 及其作用分子的药物具有模拟亚低温保护的作用潜力。然而,这种保护需要在 CA 前 30 分钟进行预处理。为改善 CA 治疗期间 PTEN 抑制的发生,研究者设计一种基于 PTEN 的 C 端 PDZ 结合基序的 TAT 融合细胞渗透肽(TAT-PTEN9c),这种 20 个氨基酸的肽特异性阻断内源性 PTEN 与其细胞膜接头 MAGI2 的结合,并且有效地增强心肌细胞中的 Akt 活性,并改善葡萄糖代谢,防止渗透性损伤和早期心血管衰竭和死亡。但是, TAT-PTEN9c

对复苏时心脏保护作用的分子机制尚不清楚,且需大动物进一步研究。

2 复苏后的治疗措施

2.1 目标温度管理 2015 年美国心脏病学会(American Heart Association, AHA)发布的《心肺复苏和心血管急救指南》建议对心肺复苏后昏迷患者进行目标温度管理(Targeted Temperature Management, TTM),应在患者自主循环恢复后 24 小时内选择并维持其核心目标温度在 32℃ 到 36℃ 之间^[23]。但 ROSC 后昏迷患者治疗性低体温的最佳温度尚未确定,同时 TTM 除具有神经功能保护作用外是否还存在其他脏器功能保护作用仍需探索。

2.1.1 最佳目标温度 Hao 等^[24]将实验猪分为假手术组、正常体温组、目标体温 33℃ 组及目标体温 35℃ 组,比较各组猪存活率及神经功能。与正常体温组相比,目标体温管理可显著改善 CA 猪的生存率及神经功能,其可能机制为减轻大脑组织内炎症反应以发挥神经保护作用。相较于目标体温 35℃ 组,33℃ 组的抗炎作用更强,其神经功能保护作用更佳,提示在 TTM 期间 33℃ 明显优于 35℃。而在 Dae 等^[25]发现维持治疗性低体温为 33℃ 或 36℃ 具有相同的神经功能保护作用。无论是 33℃ 或者 36℃ 的目标体温管理均可抑制大脑小胶质细胞的激活与极化,减轻小胶质细胞炎症因子合成及分泌,减轻神经元细胞凋亡,发挥神经保护作用。综上,关于 TTM 的最佳温度尚无定论,仍需更多研究从有效性、安全性等多方面进行评估。

2.1.2 其他脏器功能保护 ①肾脏功能保护:TTM 除有确切的神经保护作用外,近来也被证实其肾脏保护作用。研究者将心肺复苏大鼠分为正常体温管理组和目标体温管理组,首先观察到目标体温管理组大鼠生存率明显高于正常体温组^[26]。随后比较两组大鼠血清及肾脏组织损伤标志物水平,发现目标体温管理组大鼠血清尿素氮、肌酐和乳酸脱氢酶水平显著降低,同时肾脏组织学损伤减轻,肾脏丙二醛水平降低,细胞凋亡减少。上述结果提示治疗性低体温可能通过抗氧化应激及抗炎作用减轻肾脏组织细胞凋亡进而减轻心肺复苏后肾损伤。②肠道功能保护:近年来,TTM 的脑外保护作用还包括肠道保护作用。Wang 等^[27]比较正常体温组和目标体温组心肺复苏大鼠 ROSC 后 1 h、4 h 及 6 h 肠道微循环情况,并在 ROSC 6h 取材,分析比较两组大鼠肠道组织形态学变化、全身和肠道局部炎症因子、肠道损伤标志物以及肠道上皮屏障功能等。研究结果发现目标体温管理可显著改善复苏后各时间点肠道微循环情况,降低全身及肠道局部炎症反应,同时 TTM 可减轻肠道上皮

紧密连接和粘附连接损伤,而上述作用可能依赖 NF- κ B 信号通路活性。综上,目标体温管理可能通过减轻肠道上皮屏障功能损伤降低局部炎症,进而显著改善心肺复苏后肠道功能损伤。

2.2 药物治疗 心肺复苏后全身组织器官经历缺血再灌注损伤,包括炎症、氧化应激等,可表现为内皮屏障受损、线粒体损伤及内质网应激等,目前已有相应药物针对上述病理改变进行治疗。

2.2.1 选择性 eIF2 α 去磷酸化抑制剂 心肺复苏后大脑皮质可发生内质网应激,而在 ROSC 后 24 h 大脑皮质内质网应激显著。Salubrinal 作为一种选择性 eIF2 α 去磷酸化抑制剂,可通过抑制大鼠大脑皮质过量内质网应激,保护线粒体结构及功能完整性、稳定 HIF-1 α 结构,减轻大脑细胞凋亡,从而改善 CA 后神经功能^[28]。

2.2.2 谷胱甘肽还原酶抑制剂 CA 后大脑中谷胱甘肽还原酶(GSNOR)被大量激活,大脑中 S-亚硝基化蛋白降低^[29],加重心肺复苏后神经功能损伤。而在 CA 小鼠中给予谷胱甘肽还原酶抑制剂 SPL-334.1 或者行 GSNOR 基因敲除后,可发现脑组织中 S-亚硝基化蛋白升高,心肺复苏后小鼠存活率提高,小鼠神经功能改善^[30]。

2.2.3 MCC950/NLRP3 炎性体的激活可能是引起心肺复苏后免疫和神经病理学的关键发病机制之一,是 ROSC 后脑损伤的潜在治疗靶点。而 MCC950 作为一种高效选择性的 NLRP3 炎性体抑制剂,在心肺复苏后应用 MCC950 可能减轻复苏后脑损伤。Jiang 和 Zheng 等^[31-32]在心肺复苏大鼠中使用 MCC950 可阻断 NLRP3 炎性体激活,降低循环中 IL-1 β 水平,改善脑微循环,减轻脑水肿,提高大鼠 ROSC 后 24 小时存活率并改善神经功能损伤,其神经功能保护作用可能与其对小胶质细胞焦亡作用的抑制相关^[33]。MCC950 除对心肺复苏后脑损伤的保护作用外,还存在对复苏后缺血再灌注心肌损伤的保护作用。在心肺复苏大鼠中应用 MCC950 可显著降低血浆中心肌损伤标志物水平及心肌细胞凋亡水平^[34],同时可改善心肌细胞线粒体功能,提高心功能^[19]。综上,MCC950 可通过抗炎、抗凋亡及抗焦亡等机制减轻心肺复苏后心脑损伤。

2.2.4 硫化氢 Li 等^[35]研究发现大鼠心肺复苏后吸入硫化氢(H₂S)可改善血脑屏障完整性,减轻脑水肿程度,进而改善复苏后神经功能,提高心肺复苏后大鼠存活率。其保护机制可能与增加 Claudin-5、Occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白的表达有关。近年来已研发出 H₂S 靶向控释系统^[36],该系统具有优异的生

物相容性、可控释放 H₂S 模式、心脑血管靶向特性以及磁共振成像无创示踪等能力,可通过抗细胞凋亡、抗炎和抗氧化应激等作用减轻心肺复苏后心脑血管组织缺血再灌注损伤^[37]。

2.2.5 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)已用于改善通过 Sirtuins 途径介导的线粒体功能障碍和代谢紊乱。大鼠心肺复苏模型提示^[38],NAD 治疗可改善复苏后平均动脉压、心脏射血分数,降低神经功能缺损评分;同时 NAD 可恢复 ATP 及呼吸复合物 1 水平。进一步进行机制分析发现 NAD 可激活 Sirtuin3 通路,下调线粒体 NDUFA9 乙酰化。上述结果提示外源性 NAD 治疗可通过激活 Sirtuin3-NDUFA9 去乙酰化,减轻复苏后的心肌和神经功能障碍。

2.2.6 右美托咪定 近年来的多项研究证实,右美托咪定对大脑及心脏局部缺血再灌注损伤存在保护作用。Shen 等^[39]在猪心肺复苏模型中使用右美托咪定以观察其对心肺复苏后心脑血管组织的治疗作用。结果发现,右美托咪定治疗组的心脏和脑损伤显著降低,心脏和大脑的组织炎症、氧化应激、细胞凋亡和坏死性凋亡显著减轻,且高剂量右美托咪定的心脑血管保护作用更强。这提示,右美托咪定对心肺复苏后心脑血管损伤具有显著改善作用,且存在剂量依赖性。

2.2.7 二甲双胍 二甲双胍是糖尿病的一线治疗药物,被证实对多种器官存在保护作用。Muhammad 等^[40]建立窒息 CA 大鼠模型,并在大鼠心肺复苏后即刻静脉给予二甲双胍以评估其对心肺复苏后脑损伤的治疗作用。研究发现二甲双胍可改善心肺复苏后 72 小时生存率和神经功能,而这种神经功能保护作用可能通过非 AMPK 依赖的线粒体保护作用实现的。二甲双胍易于进行临床转化,可用于提高 CA 后生存率和改善神经功能损伤,极具临床应用前景。

3 复苏后脑损伤的机制研究

3.1 线粒体功能障碍 心肺复苏后全脑经历缺血再灌注损伤,造成神经功能损害,其脑损伤的涉及的经典机制主要包括能量代谢障碍,细胞内钙超载,氧化/硝化应激,兴奋性毒性以及炎症反应等。其中,近期复苏后线粒体功能障碍的关注度最高。

线粒体功能障碍是能量代谢障碍的重要病理过程,最新研究发现外源性 NAD⁺ 治疗可减轻复苏后的神经功能障碍,其机制与线粒体复合物 I 呼吸能力的保存和三磷酸腺苷的产生相关,提示 Sirtuin3-NDUFA9 去乙酰化参与复苏后脑损伤能量代谢障碍过程^[38]。另有研究证实,CA 和 I/R 损伤后线粒体呼吸功能受损,主要受影响的呼吸状态为复合体 I 相关呼

吸,其机制可能与 SIRT1/PGC-1 α 通路的抑制有关^[41]。此外,线粒体功能障碍可能与线粒体磷脂的变化有关。研究显示,复苏后大脑线粒体的磷脂水平发生显著变化,其原因与 CA 后大脑中多不饱和脂肪酸供应减少相关^[42]。

此外,Huang 等^[43]通过大鼠心肺复苏实验发现,远端缺血后适应可抑制心肺复苏后线粒体吞噬相关蛋白水平的降低,提高线粒体膜电位,上调 mt-Atp6/Rpl13 比值,降低线粒体中 PINK1 和 parkin 的蛋白水平,而提高细胞质中 PINK1 的水平,抑制过度激活的自噬,从而起到神经保护作用^[43]。但有研究认为远端缺血后适应通过抑制 P53 线粒体易位诱导的凋亡和 Parkin 介导的自噬来改善心肺复苏后的神经功能^[44]。而 Ji 等^[45]研究证实,与心脏线粒体相比,大脑线粒体在 CA 和复苏过程中对全身性缺血更为敏感,尤其复合体 I 对大脑线粒体损伤高度敏感,提示 CA 时对大脑线粒体活性和线粒体功能的治疗性保留可能改善复苏后的神经功能。复苏后,随着自噬的增强,海马线粒体膜电位逐渐降低,神经元凋亡逐渐增强,提示自噬可能过度激活从而加重 CA-CPR 后的脑损伤^[46]。

3.2 细胞外微囊泡改变 细胞外微囊泡在细胞间通讯及转运作用已经受到广泛研究,研究显示内皮细胞、胶质细胞、周细胞和神经元等脑实质细胞通过分泌细胞外微囊泡及其内容物等参与全脑缺血再灌注损伤的病理生理过程,而 lncRNA/microRNA/mRNA 网络在缺氧反应性疾病的发病机制中起重要作用。

多项研究已证实,脑内皮细胞来源的细胞外微囊泡对缺血再灌注损伤后神经元的增殖、突触重建等功能均发挥有利作用,从而减轻神经元损伤^[47-49]。小胶质细胞来源的细胞外微囊泡在缺血再灌注损伤中同样发挥神经保护作用,其机制主要与减轻神经元氧化应激损伤、减轻神经元凋亡,促进神经元增殖有关,而 miR-124,miR-137 及 miR-135a-5p 等内容的具体作用机制还需要进一步研究^[50-52]。星形胶质细胞来源的细胞外微囊泡主要通过其内容物减轻神经元凋亡,涉及的多个信号通路,包括 cir-cSHOC2/ Mir-7670-3p/SIRT1 轴、miR-34c/ TLR7 NF- κ B/MAPK 轴、miR-17-5p/BNIP2 轴等^[53-55]。lncRNA/miRNA/mRNA 轴在 CA-CPR 中参与星形细胞-小胶质细胞交互的分子机制的进一步研究提示,LncRNA GAS5/miR-137 可能参与星形细胞-小胶质细胞的通信,通过调控 CA-CPR 过程中 INPP4B 抑制 PI3K/Akt 信号激活,且 miR-137 过表达可减弱小鼠 CA-CPR 后小胶质细胞凋亡和神经炎症,表现出明显更好的行为测试^[56]。虽然少突胶质细胞及周细胞来源的细胞外微囊泡在

脑缺血再灌注损伤中的相关研究较少,但证据仍然支持其对神经元发挥一定的保护作用^[57-58]。虽然大量的研究集中在其他脑实质细胞分泌的细胞外微囊泡对缺血再灌注损伤中的神经元的调控作用,但缺血再灌注损伤下神经元自身分泌的细胞外微囊泡及其内容物 miRNAs 也表现出显著差异,其具体作用及机制还需要更深入的研究^[59]。

3.3 免疫功能障碍 Zhao 等^[60]通过心肺复苏小鼠实验证明,CA-CPR 后,促炎细胞因子在大脑中被诱导,继而激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴。该研究首次证实 CA-CPR 导致免疫抑制,如在循环和免疫器官中的大量免疫细胞的损失,以及剩余免疫细胞的功能损害,其特征是淋巴器官剧烈萎缩伴随大量免疫细胞的损失和脾脏淋巴细胞免疫功能的降低,而这种受损的免疫力一定程度上是由 HPA 轴介导的。这提示,靶向 HPA 轴可能是一种可行的免疫治疗方法,以保持 CA-CPR 后的免疫稳态,从而改善复苏后 CA 患者的预后。与该研究结果一致,另有研究发现 CA 后系统性淋巴减少且伴随着胸腺和骨髓中的 T 和 B 淋巴生成受损,提示 CA-CPR 对神经系统和免疫系统均有显著影响,并显著损害 T 细胞和 B 细胞的淋巴功能^[61]。

3.4 代谢改变 既往研究普遍认为,在脑缺氧损伤的急性期,大脑葡萄糖代谢会出现明显抑制,并持续数小时^[62-63]。而最新的证据显示,CA-CPR 后大脑所有区域的绝对葡萄糖摄取水平在复苏早期增强,其差异可能与关键免疫因子 TLR2 的功能有关^[64]。此外,Choi 等^[65]基于代谢组学开发组织特异性代谢图谱,发现 CA 20 分钟后,心脏和肾脏的代谢改变比大脑和肝脏更严重;而经过 30 分钟的体外循环复苏后,心脏和肝脏的代谢改变得到改善,但大脑和肾脏的代谢改变则变得更加严重,提示脑损伤可能是由复苏而非缺血直接引起的;这一结果显示当前复苏方案的局限性,需要开发针对单个器官的针对性干预措施。

4 预后评估

MRI 测量正常扩散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)可对 ROSC 患者的脑损伤进行定量分析。ADC 下降常提示复苏患者预后不良,但其敏感性与选取的脑组织区域相关。尾状核 ADC 下降预测复苏患者预后不良的敏感性仅 46.9%,而皮层可达 66%~90.6%^[66-67]。Guo 等^[68]通过构建窒息大鼠 CA 模型发现,大鼠脑皮质、丘脑和海马的血流恢复情况与其复苏后 24 小时的神经功能预后显著相关。近期,Wei 等^[69]通过 MRI 动态测量大鼠 CA 模型的脑血流(Cerebral blood flow, CBF)、氧摄取分数(Oxygen ex-

traction fraction, OEF)和脑氧代谢率(Cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO)。结果发现, CBF、OEF 和 CMRO 均在 ROSC 后 3 小时内随时间逐渐增加。其中预后较好的大鼠 CBF 和 CMRO 增加较快。ROSC 3 小时 CBF 和 CMRO 与 24 小时神经功能评分呈正相关。这些发现揭示 CA 后的脑生理变化,并提示 MRI 测量的脑灌注和代谢可能提供一个潜在的生物标志物,指导 CA 后管理。

正电子发射断层扫描(Positron emission computed tomography, PET)是一种分子成像技术,可以检测脑组织葡萄糖摄取情况,进而评估大脑的能量代谢。近期,Zhang 等^[70]采用 18F-FDG PET 分析心肺复苏后小鼠脑组织葡萄糖代谢变化,结果发现复苏后小鼠中脑、延髓、脑桥、脑室和海马等葡萄糖摄取较对照组显著增加。基于上述葡萄糖摄取规律, Kim 等^[71]采用 18F-FDG PET 评估心肺复苏后大鼠的神经功能预后,发现 18F-FDG PET 的敏感性和特异性分别达到 90%和 100%。提示 PET 是一种潜在的脑损伤和神经功能预后手段。

5 小结与展望

当前临床心肺复苏面临胸外按压质量难以突破、治疗药物严重缺乏等诸多亟待解决的问题和挑战。而上述心肺复苏基础研究成果有望应用于未来的临床实践中。其中,基于生理参数的个体化自反馈胸外按压是复苏质量提升的发展方向;H₂S、MCC950、右美托咪定和二甲双胍等药物有良好的治疗前景,但需要加大临床前研究进行验证;肾上腺素联合其他药物治疗可能减轻其对心脑功能的不良影响;改善能量代谢的药物是复苏后心脑损伤治疗的发展方向;心肺复苏细胞外囊泡介导的损伤相关分子机制和免疫功能障碍的研究有望找到新的治疗靶点。提升心脏骤停患者救治效力的道阻且长,但是随着基础研究的深入和临床验证,相信心肺复苏救治困局终将柳暗花明,更上一层楼。

【参考文献】

- [1] BALDI E, SECHI G M, MARE C, *et al.* Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy[J]. N Engl J Med, 2020, 383(5):496-498.
- [2] UY-EVANADO A, CHUGH H S, SARGSYAN A, *et al.* Out-of-Hospital Cardiac Arrest Response and Outcomes During the COVID-19 Pandemic[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2021, 7(1):6-11.
- [3] ANDERSEN L W, HOLMBERG M J, BERG K M, *et al.* In-Hospital Cardiac Arrest: A Review[J]. JAMA, 2019, 321(12):1200-1210.
- [4] ONG M E, SHIN S D, DE SOUZA N N, *et al.* Outcomes for

- out-of-hospital cardiac arrests across 7 countries in Asia: The Pan Asian Resuscitation Outcomes Study (PAROS)[J]. Resuscitation, 2015, 96:100-108.
- [5] NAIM M Y, SUTTON R M, FRIESS S H, *et al.* Blood Pressure- and Coronary Perfusion Pressure-Targeted Cardiopulmonary Resuscitation Improves 24-Hour Survival From Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest[J]. Crit Care Med, 2016, 44(11): e1111-e1117.
 - [6] LAUTZ A J, MORGAN R W, KARLSSON M, *et al.* Hemodynamic-Directed Cardiopulmonary Resuscitation Improves Neurologic Outcomes and Mitochondrial Function in the Heart and Brain[J]. Crit Care Med, 2019, 47(3): e241-e249.
 - [7] LAMPE J W, PADMANABAN S, BECKER L B, *et al.* Towards Personalized Closed-Loop Mechanical CPR: A Model Relating Carotid Blood Flow to Chest Compression Rate and Duration[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 67(5):1253-1262.
 - [8] SEBASTIAN P S, KOSMOPOULOS M N, GANDHI M, *et al.* Closed-loop machine-controlled CPR system optimises haemodynamics during prolonged CPR [J]. Resusc Plus, 2020, 3:100021.
 - [9] COUPER K, TAYLOR-PHILLIPS S, GROVE A, *et al.* COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: A systematic review[J]. Resuscitation, 2020, 151:59-66.
 - [10] PERKINS G D, MORLEY P T, NOLAN J P, *et al.* International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 consensus on science, treatment recommendations and task force insights[J]. Resuscitation, 2020, 151:145-147.
 - [11] HSU C H, TIBA M H, BOEHMAN A L, *et al.* Aerosol generation during chest compression and defibrillation in a swine cardiac arrest model[J]. Resuscitation, 2021, 159:28-34.
 - [12] PUTZER G, MARTINI J, SPRAIDER P, *et al.* Effects of different adrenaline doses on cerebral oxygenation and cerebral metabolism during cardiopulmonary resuscitation in pigs[J]. Resuscitation, 2020, 156:223-229.
 - [13] PUTZER G, MARTINI J, SPRAIDER P, *et al.* Adrenaline improves regional cerebral blood flow, cerebral oxygenation and cerebral metabolism during CPR in a porcine cardiac arrest model using low-flow extracorporeal support[J]. Resuscitation, 2021, 168:151-159.
 - [14] MAVROUDIS C D, KO T S, MORGAN R W, *et al.* Epinephrine's effects on cerebrovascular and systemic hemodynamics during cardiopulmonary resuscitation [J]. Crit Care, 2020, 24(1):583.
 - [15] KARLSEN H, BERGAN H A, HALVORSEN P S, *et al.* Esmolol for cardioprotection during resuscitation with adrenaline in an ischaemic porcine cardiac arrest model[J]. Intensive Care Med Exp, 2019, 7(1):65.
 - [16] LU J, SHEN Y, LIU L J, *et al.* Combining Epinephrine and Esmolol Attenuates Excessive Autophagy and Mitophagy in Rat Cardiomyocytes After Cardiac Arrest[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 66(5):449-456.
 - [17] RUGGERI L, NESPOLI F, RISTAGNO G, *et al.* Esmolol during cardiopulmonary resuscitation reduces neurological injury in a porcine model of cardiac arrest[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):10635.
 - [18] YANG J, XIAO Y, QUAN E Y, *et al.* Effects of Polyethylene Glycol-20k on Postresuscitation Myocardial and Cerebral Function in a Rat Model of Cardiopulmonary Resuscitation[J]. Crit Care Med, 2018, 46(12):e1190-e1195.
 - [19] LIANG L, ZHANG G, LI H, *et al.* Combined Therapy With Polyethylene Glycol-20k and MCC950 Preserves Post-Resuscitated Myocardial Function in a Rat Model of Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(9):e019177.
 - [20] GUO Q, YANG J, HU Z, *et al.* Polyethylene glycol-20k reduces post-resuscitation cerebral dysfunction in a rat model of cardiac arrest and resuscitation: A potential mechanism[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139:111646.
 - [21] GE W, ZHENG G, JI X, *et al.* Effects of Polyethylene Glycol-20k on Coronary Perfusion Pressure and Postresuscitation Myocardial and Cerebral Function in a Rat Model of Cardiac Arrest[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(3):e014232.
 - [22] LI J, ZHU X, WANG H, *et al.* Akt1-mediated CPR cooling protection targets regulators of metabolism, inflammation and contractile function in mouse cardiac arrest [J]. PLoS One, 2019, 14(8):e0220604.
 - [23] CALLAWAY C W, DONNINO M W, FINK E L, *et al.* Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2):S465-482.
 - [24] CUI H, YANG Z, XIAO P, *et al.* Effects of Different Target Temperatures on Angiogenesis and Neurogenesis Following Resuscitation in a Porcine Model After Cardiac Arrest[J]. Shock, 2021, 55(1):67-73.
 - [25] HONG D K, PARK Y S, WOO J S, *et al.* Transient Global Ischemia-Induced Brain Inflammatory Cascades Attenuated by Targeted Temperature Management[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10):5114.
 - [26] ISLAM A, KIM S E, YOON J C, *et al.* Protective effects of therapeutic hypothermia on renal injury in an asphyxial cardiac arrest rat model[J]. J Therm Biol, 2020, 94:102761.
 - [27] WANG X, LI M, YANG Z, *et al.* Comparison of the Protective Effect of Different Mild Therapeutic Hypothermia Temperatures on Intestinal Injury After Cardiopulmonary Resuscitation in Rats [J]. Shock, 2021, 56(3):450-460.
 - [28] ZHANG J, WANG Y, JU M, *et al.* Neuroprotective Effect of the Inhibitor Salubrinol after Cardiac Arrest in a Rodent Model [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:7468738.
 - [29] MIYAZAKI Y, ICHINOSE F. Nitric Oxide in Post-cardiac Arrest Syndrome. [J] J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(6): 508-515.
 - [30] HAYASHIDA K, BAGCHI A, MIYAZAKI Y, *et al.* Improvement in Outcomes After Cardiac Arrest and Resuscitation by Inhibition of S-Nitrosoglutathione Reductase [J]. Circulation, 2019, 139(6):815-827.
 - [31] JIANG M, LI R, LYU J, *et al.* MCC950, a selective NLRP3 inflammasome inhibitor, improves neurologic function and survival after cardiac arrest and resuscitation[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):256.

- [32] ZHENG G, XU J, HE F, *et al.* Effects of NLRP3 inflammatory blockade on postresuscitation cerebral function in a rat model of cardiopulmonary resuscitation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112093.
- [33] CHANG Y, ZHU J, WANG D, *et al.* NLRP3 inflammasome-mediated microglial pyroptosis is critically involved in the development of post-cardiac arrest brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):219.
- [34] ZHENG G, HE F, XU J, *et al.* The Selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 Mitigates Post-resuscitation Myocardial Dysfunction and Improves Survival in a Rat Model of Cardiac Arrest and Resuscitation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022.
- [35] LI H, ZHU L, FENG J, *et al.* Hydrogen Sulfide Decreases Blood-Brain Barrier Damage via Regulating Protein Kinase C and Tight Junction After Cardiac Arrest in Rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3):994-1006.
- [36] SUN X, WANG Y, WEN S, *et al.* Novel controlled and targeted releasing hydrogen sulfide system exerts combinational cerebral and myocardial protection after cardiac arrest[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):40.
- [37] WANG W, LIU H, LU Y, *et al.* Controlled-releasing hydrogen sulfide donor based on dual-modal iron oxide nanoparticles protects myocardial tissue from ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:875-888.
- [38] SU C, XIAO Y, ZHANG G, *et al.* Exogenous Nicotinamide Adenine Dinucleotide Attenuates Postresuscitation Myocardial and Neurologic Dysfunction in a Rat Model of Cardiac Arrest[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(2):e189-e198.
- [39] SHEN R, PAN D, WANG Z, *et al.* The Effects of Dexmedetomidine Post-Conditioning on Cardiac and Neurological Outcomes After Cardiac Arrest and Resuscitation in Swine[J]. *Shock*, 2021, 55(3):388-395.
- [40] SHOAIB M, CHOUDHARY R C, CHILLALE R K, *et al.* Metformin-mediated mitochondrial protection post-cardiac arrest improves EEG activity and confers neuroprotection and survival benefit[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5):e22307.
- [41] LIANG L, ZHANG G, CHENG C, *et al.* High-resolution respirometry for evaluation of mitochondrial function on brain and heart homogenates in a rat model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142:111935.
- [42] KUSCHNER C E, KIM N, SHOAIB M, *et al.* Understanding physiologic phospholipid maintenance in the context of brain mitochondrial phospholipid alterations after cardiac arrest[J]. *Mitochondrion*, 2021, 60:112-120.
- [43] HUANG Y, GAO X, ZHOU X, *et al.* Remote Ischemic Post-conditioning Inhibited Mitophagy to Achieve Neuroprotective Effects in the Rat Model of Cardiac Arrest[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(3):573-583.
- [44] XIE B, GAO X, HUANG Y, *et al.* Remote Ischemic Postconditioning Inhibits Hippocampal Neuronal Apoptosis and Mitophagy After Cardiopulmonary Resuscitation in Rats[J]. *Shock*, 2021, 55(1):74-82.
- [45] JI X, BRADLEY J L, ZHENG G, *et al.* Cerebral and myocardial mitochondrial injury differ in a rat model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:111743.
- [46] HUANG Y, GAO X, ZHOU X, *et al.* Mitophagy in the Hippocampus Is Excessively Activated After Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2):322-330.
- [47] ZHOU S, GAO B, SUN C, *et al.* Vascular Endothelial Cell-derived Exosomes Protect Neural Stem Cells Against Ischemia/reperfusion Injury[J]. *Neuroscience*, 2020, 441:184-196.
- [48] GAO B, ZHOU S, SUN C, *et al.* Brain Endothelial Cell-Derived Exosomes Induce Neuroplasticity in Rats with Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(15):2201-2213.
- [49] VENKAT P, CUI C, CHOPP M, *et al.* MiR-126 Mediates Brain Endothelial Cell Exosome Treatment-Induced Neurorestorative Effects After Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus Mice[J]. *Stroke*, 2019, 50(10):2865-2874.
- [50] SONG Y, LI Z, HE T, *et al.* M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124[J]. *Theranostics*, 2019, 9(10):2910-2923.
- [51] ZHANG D, CAI G, LIU K, *et al.* Microglia exosomal miRNA-137 attenuates ischemic brain injury through targeting Notch1 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3):4079-4095.
- [52] LIU Y, LI Y P, XIAO L M, *et al.* Extracellular vesicles derived from M2 microglia reduce ischemic brain injury through microRNA-135a-5p/TXNIP/NLRP3 axis [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(7):837-850.
- [53] CHEN W, WANG H, ZHU Z, *et al.* Exosome-Shuttled circ-SHOC2 from IPASs Regulates Neuronal Autophagy and Ameliorates Ischemic Brain Injury via the miR-7670-3p/SIRT1 Axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22:657-672.
- [54] WU W, LIU J, YANG C, *et al.* Astrocyte-derived exosome-transported microRNA-34c is neuroprotective against cerebral ischemia/reperfusion injury via TLR7 and the NF-kappaB/MAPK pathways[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:84-94.
- [55] DU L, JIANG Y, SUN Y. Astrocyte-derived exosomes carry microRNA-17-5p to protect neonatal rats from hypoxic-ischemic brain damage via inhibiting BNIP-2 expression[J]. *Neurotoxicology*, 2021, 83:28-39.
- [56] JING W, TUXIU X, XIAOBING L, *et al.* LncRNA GAS5/miR-137 Is a Hypoxia-Responsive Axis Involved in Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:790750.
- [57] FROHLICH D, KUO W P, FRUHBEIS C, *et al.* Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons; impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1652).
- [58] YUAN X, WU Q, WANG P, *et al.* Exosomes Derived From Pericytes Improve Microcirculation and Protect Blood-Spinal Cord Barrier After Spinal Cord Injury in Mice[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:319.
- [59] CHIANG C S, FU S J, HSU C L, *et al.* Neuronal Exosomes Secreted under Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion Pres-

- enting Differentially Expressed miRNAs and Affecting Neuronal Survival and Neurite Outgrowth[J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(3):404-415.
- [60] ZHAO Q, SHEN Y, LI R, *et al.* Cardiac arrest and resuscitation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and results in severe immunosuppression[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(5):1091-1102.
- [61] WANG W, LI R, MIAO W, *et al.* Development and Evaluation of a Novel Mouse Model of Asphyxial Cardiac Arrest Revealed Severely Impaired Lymphopoiesis After Resuscitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11):e019142.
- [62] PUTZU A, VALTORTA S, DI GRIGOLI G, *et al.* Regional Differences in Cerebral Glucose Metabolism After Cardiac Arrest and Resuscitation in Rats Using [(18)F]FDG Positron Emission Tomography and Autoradiography[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28(3):370-378.
- [63] BASCUNANA P, THACKERAY J T, BANKSTAHL M, *et al.* Anesthesia and Preconditioning Induced Changes in Mouse Brain [(18)F] FDG Uptake and Kinetics[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(6):1089-1096.
- [64] BAJORAT R, KURTH J, STENZEL J, *et al.* Early Post-ischemic Brain Glucose Metabolism Is Dependent on Function of TLR2: a Study Using [(18)F] F-FDG PET-CT in a Mouse Model of Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(3):466-478.
- [65] CHOI J, SHOAIB M, YIN T, *et al.* Tissue-Specific Metabolic Profiles After Prolonged Cardiac Arrest Reveal Brain Metabolome Dysfunction Predominantly After Resuscitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17):e012809.
- [66] KIM J, CHOI BS, KIM K, *et al.* Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17(3):412-420.
- [67] HIRSCH K G, MLYNASH M, JANSEN S, *et al.* Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(3):430-437.
- [68] GUO Y, CHO S M, WEI Z, *et al.* Early Thalamocortical Reperfusion Leads to Neurologic Recovery in a Rodent Cardiac Arrest Model[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(1):60-72.
- [69] WEI Z, WANG Q, MODI H R, *et al.* Acute-stage MRI cerebral oxygen consumption biomarkers predict 24-hour neurological outcome in a rat cardiac arrest model[J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(11):e4377.
- [70] ZHANG H J, MITCHELL S, FANG Y H, *et al.* Assessment of Brain Glucose Metabolism Following Cardiac Arrest by [(18)F]FDG Positron Emission Tomography[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(1):64-72.
- [71] KIM D, YOON H J, LEE W J, *et al.* Prognostic value of 18F-FDG brain PET as an early indicator of neurological outcomes in a rat model of post-cardiac arrest syndrome[J]. *Sci Rep*, 2019;9(1):14798.

(收稿日期: 2022-09-20; 编辑: 张翰林)

(上接第 5 页)

- [23] BANG D. The management of tuberculosis: epidemiology, resistance and monitoring [J]. *Danish medical bulletin*, 2010, 57(11): B4213.
- [24] 张慧涨, 邓桂林, 方强, 等. 广泛耐药结核快速检测方法的比较研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(6): 819-822.
- [25] ALONSO M, PALACIOS J J, HERRANZ M, *et al.* Isolation of Mycobacterium tuberculosis strains with a silent mutation in rpoB leading to potential misassignment of resistance category [J]. *Journal of clinical microbiology*, 2011, 49(7): 2688-2690.
- [26] 鲁学萍, 穆廷杰. 我国耐药结核病的诊疗及研究现状[J]. *疾病预防控制中心通报*, 2020, 35(2):81-85.
- [27] 耿叶慧, 李子强, 张瑜. 抗结核靶点的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(2):90-97.
- [28] 施毅, 赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 12(7):500-505.
- [29] 谢宏, 周永安, 窦娟, 等. 热带假丝酵母菌外排泵基因与氟康唑耐药性的初步研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011(24):7395-7398.
- [30] PERLIN D S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs [J]. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 2007, 10(3): 121-130.
- [31] HEALEY K R, PERLIN D S. Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in *Candida glabrata* [J]. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2018, 4(3):105.
- [32] GONZALEZ-LARA M F, SIFUENTES-OSORNIO J, OSTROSKY-ZEICHNER L. Drugs in Clinical Development for Fungal Infections [J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1505-1518.
- [33] BRATTIG N W, BERGQUIST R, QIAN M B, *et al.* Helminthiasis in the People's Republic of China: Status and prospects [J]. *Acta tropica*, 2020, 212: 105670.
- [34] 王宁, 赵鹏鹏, 张艳艳, 等. 寄生虫 DNA 疫苗研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(3):1034-1045.
- [35] WILSON M R, SAMPLE H A, ZORN K C, *et al.* Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis[J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(24): 2327-2340.
- [36] GRAF E H, SIMMON K E, TARDIF K D, *et al.* Unbiased Detection of Respiratory Viruses by Use of RNA Sequencing-Based Metagenomics: a Systematic Comparison to a Commercial PCR Panel[J]. *Journal of clinical microbiology*, 2016, 54(4): 1000-1007.
- [37] 贾建超, 贾建敏, 刘姿, 等. 宏基因组学二代测序技术对重症肺炎真菌感染诊断价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10):1023-1025.
- [38] 费笑非, 杜芳, 张红鸭, 等. 隐球菌性脑膜炎不同检测方法诊断价值比较[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(6):582-586.

(收稿日期: 2022-08-03; 修回日期: 2022-08-10; 编辑: 张翰林)